

[ 1 ]



F.Chuchma, P.Štránský  
Inspekční odbor SÚKL

---

---

---

---

---

---

---

---

[ 2 ]

**Novela  
Annexu 1 EU GMP:  
„Výroba sterilních léčivých přípravků“**

*Seminář SÚKL, sekce dozoru  
Praha, 8.4. 2009*

F.Chuchma, P.Štránský  
Inspekční odbor SÚKL

---

---

---

---

---





---

---

---

[ 3 ]

**Komentáře autora (P.H.)**

-  Pochvala za rychlé zahrnutí izolátorové technologie
-  Kritika za neustále probíhající revize
-  EU GMP Guide je živý dokument
-  Bere do úvahy vývoj farmaceutických technologií

F.Chuchma, P.Štránský  
Inspekční odbor SÚKL

---

---

---

---

---

---

---

---

## Závaznost změn

- Závaznost změn: od 1.3.2009
- Pro perflování všech vialek od 1.3.2010 (původní změna ze 14.2.2008 se týkala jen lyofilizovaných produktů, revize z 25.11.2008 pak všech produktů)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Základ pro změny

- EN ISO 14644
- Federal Law on Medicinal Products and Medical Devices (Law on Therapeutic Products - LTP), SR 812.21
- Ordinance on Establishment Licenses (ELO), SR 812.212.1
- Eudralex Volume 4 GMP, GMP Annex 1, revision of November 25<sup>th</sup>, 2008

---

---

---

---

---

---

---

---

## Hlavní změny

- Klasifikace čistých prostor – nová tabulka
- Monitoring čistých prostor a zařízení
- Validace aseptických postupů - media fills
- Monitoring biozátěže
- Závěrečné operace výroby sterilních l.p. - perflování vialek

---

---

---

---

---

---

---

---

## Klasifikace ČP a zařízení

- Nová verze doplňku 1 jasně rozlišuje mezi klasifikací čistých prostor (=kvalifikace ČP), která je uvedena v odst.4-7 a monitoringem ČP uvedeným v kap. 8-20
- Soulad klasifikace ČP s EN ISO 14644
- 14644-1 Classification of air cleanliness ( pro výrobu l.p. rozhodující tř. ISO 5,7,8 )
- 14644-2 Specification for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Klasifikace ČP a zařízení 1

- Porovnání různého vyjádření třídy ČP
- 100 – ISO 4,8 – změna ve tř.A z 1 na 20 částic 5µm/m3 za klidu i za provozu
- 100 – ISO 5 – B za klidu
- 10 000 – ISO 7 – B (za provozu), C (za klidu)
- 100 000 – ISO 8 – C (za provozu) a D (za klidu)
- Tř. D nemá stanoven limit za provozu – stanoví společnost na základě analýzy rizik

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Klasifikace ČP a zařízení 2

	0,5	5	0,5	5
A	3520	20*	3520	20*
B	3520	29*	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Nedefin.	Nedefin.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Klasifikace ČP a zařízení 3

- Pro každé místo vzorkování ve tř. A a B má být množství odebraného vzorku  $1 \text{ m}^3$  – bod 5
- Vzhledem k precipitaci částic  $\geq 5\mu\text{m}$  použití krátkých trubic, vliv poloměru ohybu (má být součástí kvalifikace ČP) – bod 6
- Bod 7 se zabývá rekválifikací ČP. Dle EN ISO 14644-2 je interval pro tř.A 6 měsíců za klidu i provozu, pro tř.B 6 měsíců za klidu, 1 rok za provozu

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Klasifikace ČP a zařízení 4

- Ojedinělý výskyt částic  $\geq 5\mu\text{m}$  může být způsoben např. elektronickým šumem, rozptýleným světlem, koincencí ( v laserovém paprsku se vyskytnou současně 2 menší částice, avšak systém je hodnotí jako 1 větší ) – bod 13
- Přístroje s měřicí rychlostí: kubická stopa /minutu – odběrový čas vzorku: 35 minut

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Klasifikace ČP a zařízení 5

- Klasifikace za provozu – normální operace, simulované operace, media fill – worst-case simulation – bod 7
- U systémů s laminárním prouděním použití vzorkovací isokinetické sondy – bod 6

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Klasifikace ČP a zařízení 7

- Isokinetická sonda umožňuje odběr reprezentativního vzorku částic ( rychlost částic pohybujících se v ČP je stejná jako jejich rychlost ve vzorku odebíraném měřicí sondou )
- Je-li rychlost ve vzorku nižší, jsou upřednostněny větší částice ( falešně pozitivní výsledek )
- Je-li rychlost ve vzorku vyšší, jsou upřednostněny menší částice ( falešně negativní výsledek )

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Důvody pro monitoring částic větších než 5 mikronů (P.H.)

- Průmysl neposkytl data vyvracející tento požadavek
- Článek v European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sc.2007 Vol.12, No.2 podporuje požadavek na monitoring
- Selhání plnicího zařízení, poškozené HEPA filtry v řř.A byly odhaleny atypickými 5 µm částicemi

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Monitoring ČP a zařízení 1

- Výběr vzorkovacích míst na základě analýzy rizik a výsledků kvalifikace ČP – bod 8
- Monitorování v řř.A po celou dobu kritických procesů (bod 9), v řř.B může být nižší (bod 10)
- Monitorování (1m<sup>3</sup>) má podchytit všechny zásahy, poruchy a přechodné události mimo některých výjimek – bod 9
- Spuštění alarmů při překročení varovných limitů v řř.A (bod 9) i řř.B (bod 10)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Monitoring ČP a zařízení 2

- Opakovaný výskyt nízkého počtu částic ve tř. A a B indikuje možnou kontaminaci (např. závady HVAC, nezbytné prošetření) – bod 13
- Měřicí systém počtu částic se skládá z více čítačů nebo více vzorkovacích míst spojených do jednoho čítače popřípadě kombinování obou způsobů - bod 11
- Limity v tab. (bod 4) pro počet částic za klidu mají být dosaženy do 15-20 minut regenerace ovzduší po ukončení výrobní činnosti (nepřítomnost operátorů) – bod 14

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Monitoring ČP a zařízení 3

- Lze akceptovat, že v místě plnění produktu nelze vždy prokázat nízký počet částic  $\geq 5\mu\text{m}$  v době plnění (příspěvek částic produktu do celkového počtu částic) – bod 9
- Automatizované monit. systémy - objem vzorku nemusí být stejný jako u kvalifikace ČP – b.12
- Monitoring tř. C a D vychází z analýzy rizik v závislosti na povaze prováděných činností – b.15
- Teplota a relativní vlhkost ČP nemají zhoršovat definovaný standard čistoty – bod 16

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Validace aseptických postupů 1

- Body 66 – 71, pozn.: je nyní plně harmonizováno s FDA postupy pro aseptické činnosti
- Bod 66 – validace aseptických postupů má zahrnovat media fill, výběr živné půdy je dán lékovou formou LP a dále selektivitou, číroostí, koncentrací a schopností sterilizace živné půdy.
- Bod 67 – test simulace výr.procesu má v max. možné míře napodobovat standardní aseptický výrobní postup.
- Bod 68 – simulace VP má být provedena jako prospektivní validace (3 šarže) a opakována v definovaných intervalech (obvykle 2x/R)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Validace aseptických postupů 2

- Při validacích aseptických činností metodou Media fill mají být použita tato kritéria hodnocení počtu kontaminovaných jednotek (bod 69):
- Do 5000: žádná kontaminovaná jednotka
- 5000-10000: 1 kont.j. - prošetření příčiny, zvážit opakování M.f. / 2 kont.j. - revalidace a prošetření příčiny

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Validace aseptických postupů 3

- Více než 10 000: 1 kont.j. - prošetření příčiny, 2 kont.j. - revalidace a prošetření příčiny
- Pokud je při validaci metodou Media fill zjišťována opakovaně kontaminace plněných obalových jednotek, je třeba zvážit dopad na sterilizační jistotu u šarží l.p. vyrobených od poslední úspěšně provedené validace – bod 70
- Nutno dbát, aby validace neohrozily vlastní výrobní proces – bod 71

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Monitoring biozátěže 1

- Biozátěž má být zjišťována jak pro asepticky připravované l.p., tak pro terminálně sterilizované l.p. - bod 80
- Pokud nejsou vzorky pro zjištění úrovně biozátěže odebírány z každé šarže terminálně sterilizovaného l.p. , pak pouze tehdy, že validace účinnosti sterilizace byla provedena metodou *nadměrného usmrcení* – bod 80

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Monitoring biozátěže 2

- Metoda nadměrného usmrcení (overkill) je založena na prokázání redukce rezistentního biologického indikátoru (BI) minimálně o 12 řádů ( dosahuje se kombinací počáteční hustoty populace BI a doby sterilizace )
- BI se vkládají do míst s pomalou penetrací tepla
- Výběr BI dle ČL 2005 článek 5.1.2
- Pro sterilizaci parou *B. stearothermophilus* s hodnotou  $D(121) > 1,5$  minuta

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Monitoring biozátěže 3

- Je-li l.p. propouštěn QP parametricky, pak je třeba odebírat vzorky na biozátěž z každé šarže a zkoušku začlenit jako součást IPC přípravku – bod 80
- Mikrobiální filtry mají být umístěny co nejbližší místu plnění produktů - bod 80

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Závěrečné operace výroby sterilních l.p. 1

- Obecný výklad – opatření nejsou platná jen pro lékovky určené k lyofilizaci, ale pro všechny asepticky plněné lékovky
- Primární obaly **lyofilizovaných l.p.**, které nemají ještě zcela nasazené zátky, mají být umístěny ve tř. čistoty A – bod 116
- Primární obaly se zátkou, avšak ne ještě s nasazeným hliníkovým uzávěrem, je třeba považovat za ne zcela uzavřené – nasazení Al uzávěru má být provedeno co nejdříve - bod 118

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



### Závěrečné operace výroby sterilních I.p. 2

- Pertlovací zařízení může generovat částice, má být instalováno mimo vlastní prostor plnění a vybaveno odpov. odtahem vzduchu – b. 119
- Pertlování lékových jako aseptický proces - Al uzávěry mají být před použitím vysterilizovány – b.120
- Pertlování jako čistý proces - do doby nasazení hliníkového uzávěru má být produkt umístěn v prostředí chráněném vzduchem pro tř. čistoty A – bod 120



---

---

---

---

---

---

---

---

### Závěrečné operace výroby sterilních I.p. 3

- Primární obaly s chybějícími nebo chybně nasazenými zátkami mají být před nasazením hliníkových uzávěrů odstraněny – pokud je toto provedeno operátorem, musí být použita technologie vylučující přímý kontakt operátora s primárním obalem – bod 121
- Proces pertlování lze ošetřit bariérovým nebo izolátorovým přístupem



---

---

---

---

---

---

---

---

Děkujeme za pozornost



---

---

---

---

---

---

---

---